

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Oktober 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/084605 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61N 1/36.
G06F 17/00

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: **HOLZNER, Oliver** [DE/DE]; Harden-
bergstrasse 9, 10623 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03543

(74) Anwalt: **GANAHL, Bernhard et al.**: Reinhardt Söllner
Ganahl, Hausen 5b, 85551 Kirchheim bei München (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. April 2003 (04.04.2003)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

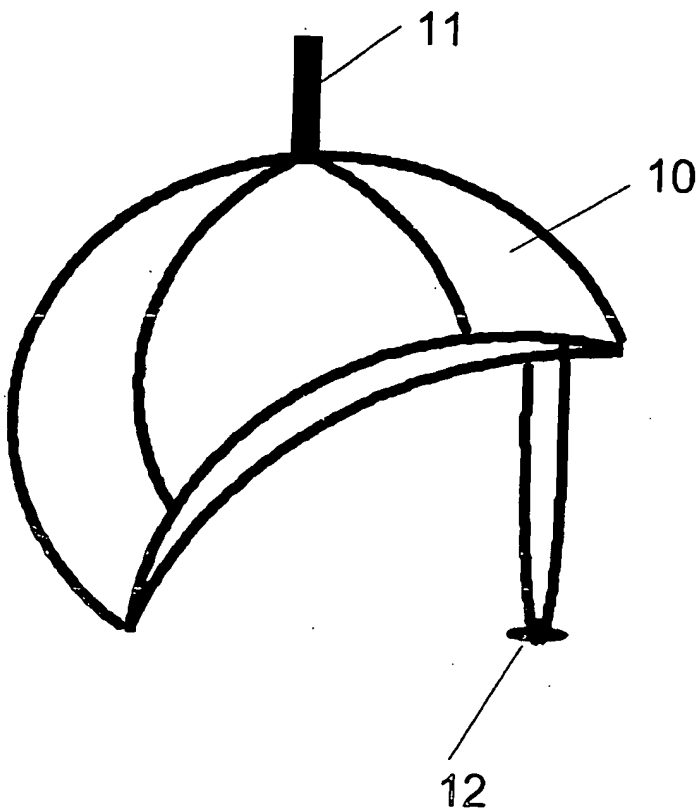
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 15 115.6 5. April 2002 (05.04.2002) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR THE PREVENTION OF EPILEPTIC ATTACKS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR PRÄVENTION EPILEPTISCHER ANFÄLLE



(57) Abstract: The invention relates to a method and a device for the automatic non-invasive controlled or regulated electromagnetic prevention of epileptic attacks in vivo, based on attack models. The method firstly comprises, in addition to continuous extracranial measurement of electromagnetic fields (in particular those connected with brain activity), the continuous calculation of early warning indicators from the measured data and secondly, in the case of critical indicator values, in addition to the continuous calculation of attack-preventing interventions based on an attack model, the continuous application of said interventions by means of extra-cranial generation of suitable magnetic fields.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren und eine Vorrichtung für die reaktive automatische nichtinvasive gesteuerte bzw. geregelte elektromagnetische Prävention epileptischer Anfälle in vivo, auf der Basis von Anfallsmodellen. Das Verfahren umfasst erstens neben laufender extrakranialer Messung elektromagnetischer Felder, (insbesondere solcher, die im Zusammenhang mit Hirnaktivität stehen) die laufende Berechnung von Frühwarnindikatoren für Anfälle aus den Messdaten, und zweitens für

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 03/084605 A1

BEST AVAILABLE COPY



(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

-1-

5

10

VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR
PRÄVENTION EPILEPTISCHER ANFÄLLE

15

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung für die automatische nichtinvasive gesteuerte bzw. geregelte elektromagnetische Prävention epileptischer Anfälle in vivo.

20 Die relevanten Technologien umfassen folgende Ansätze:

- 1 Wesentliche Forschungsanstrengungen sind auf die neurophysiologische Entstehung epileptischer Anfälle, und dort auf die Ebene von Zellpräparaten fokussiert [8], [9].
- 2 Frühwarnmethoden auf der Basis extrakranialer EEG-Daten sind im Grundsatz beschrieben worden, z.B. [1], [21].
- 25 3 Diagnostische Verwendung von TMS (transkranieller Magnetstimulation) ist im Grundsatz beschrieben worden, auch gekoppelt mit EEG, z.B. [2]
- 4 Die Verwendung von TMS zur Intervention bei Epilepsie besteht aus dem Auffinden eines epileptischen Focus auf der Basis medizinischer Erfahrung des verwendenden Arztes, bildgebenden Verfahren, oder Ausprobieren sowie anschließenden Versuchen, mit Ein- oder Zweispulensystemen epileptische Anfälle hervorzurufen(z.B. [5], [6], [10]).
- 30 5 Anfallsmodelle, die Voraussetzungen und Eigenschaften kollektiver Erre-

gungsprozesse beschreiben, existieren als Musterbeispiele neuerer physikalischer Theorien, wie z.B. Synergetik (Überblick siehe [7]).

5 Die WO 98/18394 beschreibt ein Verfahren, mit dem eine Magnetstimulation an einem Probanden durchgeführt wird, wobei gleichzeitig dessen Hirnaktivität mittels EEG gemessen wird. Dieses bekannte Verfahren wird zur Diagnose verwendet.

10 Aus der WO 01/21067 geht ein Verfahren zum frühzeitigen Ermitteln eines drohenden epileptischen Anfalls hervor. Mit diesem Verfahren soll ein drohender epileptischer Anfall Stunden oder Tage vorhergesagt werden. Bei diesem Verfahren wird die Hirnaktivität eines Patienten an unterschiedlichen Stellen vor, während und nach epileptischen Anfällen gemessen. Für diesen Patienten werden mit Hilfe verschiedener nichtlinearer Verfahren Sensorpaare ermittelt, die im Rahmen einer aus Anfällen bestehenden Trainingsphase den Anfall besonders gut vorhersagen. In regelmäßigen
15 Abständen werden Signalpaare adaptiert, wozu weitere Anfälle nötig sind. Das in diesem Verfahren enthaltene Training und Adaption verhindern eine vollständige Prävention, da die Daten immer wieder mittels neuer Anfälle aktualisiert werden müssen.

20 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Prävention epileptischer Anfälle zu schaffen.

Die Aufgabe wird durch ein Verfahren mit den Merkmalen des Anspruchs 1 und durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 8 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind in den jeweiligen Unteransprüchen angegeben.

25 Die Verwendung eines Anfallsmodells bewirkt eine zuverlässige Verhinderung epileptischer Anfälle. Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass mit diesen Modellen die zu epileptischen Anfällen führenden Vorgänge unter Nennung geeigneter Kontrollparameter quantifizierbar gemacht werden, so dass eine zuverlässige Prävention möglich ist.
30

Die Erfindung wird nachfolgend beispielhaft anhand der Zeichnungen erläutert. In den Zeichnungen zeigen:

Fig. 1 einen Transmitter in einer Schnittansicht,

Fig. 2 den Transmitter aus Figur 1 in einer Ansicht von unten,

Fig. 3 eine planare Projektion von Öffnungen für Sensoren und Transmitter entsprechend ihrer Anordnung an einem Helm,

Fig. 4 einen Helm und eine Trägerachse nebst einer Kinnstütze,

Fig. 5 eine weitere planare Projektion von Öffnungen für Sensoren und Transmitter entsprechend ihrer Anordnung an einem Helm, und

Fig. 6 ein Beispiel für eine Zeitreihe von Messwerten eines EEG-Sensors,

Fig. 7 einen Ausschnitt aus der Zeitreihe aus Figur 6 in einer Phasenraumdarstellung, und

Fig. 8 einen typischen Verlauf der SNR (Signal-to-Noise-Ratio).

Vorrichtung

Die erfindungsgemäße Vorrichtung umfasst eingangsseitig ein Messsystem mit Apparaten zur elektromagnetischen Messdatengewinnung, -vorverarbeitung und -weitergabe, beispielsweise in einer vorteilhaften Ausgestaltung umfassend eine EEG-Kappe mit ihren Sensoren, Verbindungen zum Verstärker, Verstärker, Verbindungen zum A/D-Umsetzer, A/D-Umsetzer, Verbindungen zur Rechneinheit, Stromversorger für die Apparate, nebst Verbindungen.

Die Vorrichtung umfasst ausgangsseitig ein Stellsystem mit Apparaten zur extrakraniellen Erzeugung von Magnetfeldern, „Transmitter“ genannt, sowie eine Vorrichtung zur Umsetzung der von der Rechneinheit ausgehenden digitalen Steuerungs- bzw. Regelungsvorgaben in Transmittersignale, beispielsweise in einer vorteilhaften Ausgestaltung umfassend stromführende Spulen, Stromversorger, Verbindungen, D/A-Umsetzer, nebst Verbindungen.

Des weiteren umfasst die Vorrichtung zwischen Eingangs- und Ausgangsseite eine Rechneinheit (PC oder Workstation) mit Software, zur Implementierung des unten näher erläuterten Verfahrens.

Geeignete Sensoren sind EEG- oder MEG-Sensoren. Die MEG-Sensoren sind z.B. aus einem SQUID-Sensorelement mit geeigneter Auswerteeinrichtung zum Detektieren eines Magnetfeldes und Kühleinrichtung ausgebildet. Die EEG-Sensoren weisen z.B. zwei Elektroden zum Messen einer elektrischen Potenzialdifferenz auf.

5

Ein Sensor kann eine elektrische und/oder magnetische Abschirmung gegenüber seiner Umgebung aufweisen, soweit dadurch dessen Funktion nicht behindert wird (also beispielsweise keine Abschirmung in Richtung des Kraniaums des jeweiligen Patienten, sehr wohl aber eine Abschirmung in Richtung anderer Transmitter und/oder Sensoren und/oder Verbindungskabel).

10

Der kopfnaher Teil der Eingangsseite kann eine Vielzahl von Sensoren aufweisen, die über die hirnnaher Kopfoberfläche verteilt sind, diese Vielzahl von Sensoren wird als Sensorgitter bezeichnet.

15

Das Sensorgitter weist eine Fixiereinrichtung zum Fixieren desselben bezüglich des Kraniaums des jeweiligen Patienten auf, sodass bei mehrfachem Auf- und Absetzen des Sensorgitters die Sensoren ihre jeweilige relative Position wieder einnehmen, beispielsweise durch Einpassen des Sensorgitters in einen Helm, dessen Innenseite die Kraniaalform des jeweiligen Patienten nachbildet. Die Fixierung kann auch kamerunterstützt erfolgen, wobei die Position des Kopfes des Patienten im Raum, sowie der Sensoren bezüglich des Kopfes über mehrere Kameras erfasst und real-time in 3D-Daten umgerechnet wird.

20

Eine vorteilhafte Ausgestaltung der Eingangsseite umfasst deren teilweise ambulante Form, bei der die Messdatengewinnung über ein tragbares Sensorgitter erfolgt, das mit in einem Rucksack oder als Teil der Kleidung vom Patienten zu tragenden Vorrichtungen zur Messdatenvorverarbeitung verbunden ist, und bei der die Datenweitergabe zur Rechneinheit vorteilhafterweise drahtlos erfolgt.

25

Ein Transmitter 5 umfasst eine stromführende Spule 6 mit para-, dia-, oder ferromagnetischem Kern 7, wie es in Figur 1 in Schnittansicht dargestellt ist, wobei die Pfeilrichtungen die Richtungen des Stromflusses symbolisieren. Der Transmitter 5 weist

30

im Wesentlichen eine zylinderförmige Form auf, wobei die Mantelfläche und eine die Rückseite bildende Stirnfläche des Zylinders mit einer Abschirmung 8 eingekleidet sind. An der von der Abschirmung freien Seite des Transmitters grenzen unmittelbar die Spule 6 und der Kern 7 an, und mit dieser Seite wird der Transmitter 5 im Betrieb
5 auf das Kranium zur Abgabe exogener Magnetfelder ausgerichtet. An der Rückseite des Transmitters 5 ist ein Halteelement 9 angeordnet, mit welchem der Transmitter 5 in einem Helm fixierbar ist.

Der extrakraniale Transmitter 5 kann gegen Verformung geschützt sein, beispielsweise durch Eingießen der stromführenden Teile in geeignetes Harz, oder Einbetten der stromführenden Teile in stabiles Isoliermaterial.
10

Der Transmitter 5 kann mit einer Kühlvorrichtung versehen sein.

15 In einer weiteren Ausgestaltung werden als Sensoren und / oder Transmitter intrakranial implantierte Elektroden verwendet, über die sowohl EEG Messungen durchgeführt werden können, als auch Ströme in das Hirn geleitet werden können. Zu diesen Elektroden führende Leitungen und/oder deren Interfaces zur Rechneinheit und/oder weitere Leitungen und/oder weitere Messgeräte und/oder die zugehörige
20 Rechneinheit und/oder der Energieversorger von Elektroden und/oder Rechneinheit sind ebenfalls implantierbar, wodurch ein ambulanter Betrieb gestattet wird.

Eine vorteilhafte Ausgestaltung der kopfnahen Teile des Stellsystems umfasst eine Vielzahl von Transmittern, die intra- und oder extrakranial verteilt sind, diese Anord-
25 nung von Transmittern wird als Transmittergitter bezeichnet.

Eine vorteilhafte Ausgestaltung eines extrakranialen Transmittergitters umfasst dessen Fixierung bezüglich des Kraniums des jeweiligen Anwenders, sodass bei mehrfachem Auf- und Absetzen des Transmittergitters die Transmitter ihre jeweilige relative
30 Position wieder einnehmen, beispielsweise durch Einpassen des Transmittergitters in einen Helm, dessen Innenseite die Kranielform des jeweiligen Anwenders nachbildet.

Eine andere vorteilhafte Ausgestaltung des Transmittergitters umfasst implantierte Elektroden.

- 5 Eine vorteilhafte Ausgestaltung der kopfnahen Teile eines extrakranialen Mess- und Stellsystem umfasst einen auf seiner Innenseite die Kranialform des jeweiligen Anwenders nachbildenden Helm 10 mit durch eine Trägerachse 11 verlaufenden Verbindungskabeln und einer Kinnstütze 12. Sensor- und Transmittergitter im Inneren des Helms sind solcherart fixiert, dass sich beide Gitter überlappen – i.e. sich in der Nachbarschaft jedes Sensors hinreichend viele Transmitter befinden und umgekehrt.
- 10 Eine planare Projektion der Überlagerung des Transmitters mit dem Sensorgitter zeigt Figur 3 (hierbei sind Öffnungen 13 für Sensoren als Kreise und Öffnungen 14 für Transmitter 5 als Vierecke dargestellt). In der beschriebenen Ausgestaltung sitzt der Anwender auf einem Sessel mit Nackenstütze unterhalb des Helms 10.
- 15 In einer alternativen Ausgestaltung ist das Sensorgitter intrakranial, und der Helm enthält das extrakraniale Transmittergitter.
- In einer alternativen Ausgestaltung ist das Transmittergitter intrakranial, und der Helm enthält das extrakraniale Sensorgitter.
- 20 In einer alternativen Ausgestaltung sind sowohl Sensor-, als auch Transmittergitter intrakranial.
- 25 In einer vorteilhaften Ausgestaltung lässt sich die Sensordichte bzw. Sensorkonfiguration eines extrakranialen Sensorgitters einstellen. In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung geschieht diese Veränderung automatisiert, gesteuert bzw. geregelt über die Zwischeneinheit.
- 30 In einer vorteilhaften Ausgestaltung lassen sich die Transmitterdichte bzw. Transmitterkonfiguration eines extrakranialen Transmittergitters einstellen und/oder die Neigungswinkel jedes einzelnen Transmitters zum Kanium des Patienten verändern. Eine planare Projektion einer mechanischen Halterung dieser Ausgestaltung zeigt Figur 5. Hierbei sind Öffnungen 13 für Sensoren als Kreise und Öffnungen 14 für

-7-

Transmitter eckig dargestellt. Hier ist es möglich, Transmitter 5 in den Öffnungen 14 der Halterung zu verankern, und/oder Transmitter 5 gegenüber der Halterung zu kippen. Unter anderem können in dieser Ausgestaltung sämtliche konventionellen Spulenkonfigurationen mit ihrer Anordnung, Ausrichtung und Feldrichtung dargestellt werden.

In einer vorteilhaften Ausgestaltung ist die Vorrichtung mit konventionellem Schutz vor Stromausfällen und/oder Spannungsschwankungen versehen.

In einer vorteilhaften Ausgestaltung laufen auf der Rechneinheit real-time und automatisch:

- i) Laufende Berechnung des Anfallsfrühwarnindikators aus den Eingangsdaten,
- ii) Bei Schwellenüberschreitung durch den Indikator Berechnung einer Interventionsanweisung zur Anfallsverhinderung, sowie Durchführung der betreffenden Intervention mit Hilfe der per Transmitter erzeugten Magnetfelder,
- iii) Bei Rückkehr des Indikators in den Normalbereich und/oder Überschreiten einer Zeitschranke Herunterfahren der Intervention,
- iv) Konventionelle Algorithmen zur Beseitigung von Artefakten durch künstlich erzeugte Magnetfelder (siehe z.B. [2]), sowie zur sonstigen Artefaktbeseitigung (z.B. durch Muskelzuckungen).

In einer vorteilhaften Ausgestaltung laufen über i-iv hinausgehend zusätzlich auf der Rechneinheit real-time und automatisch Algorithmen zur Dichte- und Positionierungsoptimierung von Sensoren und Transmittern.

Verfahren:

1. Die Messdatenerfassung per EEG, Messdatenvorverarbeitung und Messdatenweitergabe in digitaler Form nebst möglicher Artefaktbeseitigung erfolgen laufend mit konventionellen Verfahren. Die Messdaten werden automatisch entsprechend dem verwendeten empirisch validierten Frühwarnindikator zu einem Wert dieses Frühwarnindikators verarbeitet.

2. Bei Ansprechen des Frühwarnindikators erfolgt die Berechnung einer mit dem verwendeten Anfallsmodell kompatiblen automatischen Interventionsanweisung zur Anfallsprävention, sowie deren laufende Umsetzung über Magnetfelderzeugung (B-Feld-Erzeugung) mit Hilfe der Transmitter. Die Spezifika der Magnetfelderzeugung (zum Beispiel Ort, Stärke, Richtung, Frequenzmuster, und/oder andere) ergeben sich aus der Interventionsanweisung. Die B-Feld-Änderungen bewirken intrakranial Induktionsspannungen. Die digitale Steuerung der Magnetfelderzeugung erfolgt mit konventionellen Verfahren. Geltende Gesundheitsempfehlungen für extrakranielle generierte elektromagnetische Strahlung sind bekannt, deren Einhaltung erfolgt automatisiert.
3. Bei Rückkehr des Frühwarnindikators in seinen Normalbereich und/oder Überschreiten einer Zeitschranke für die Intervention erfolgt das Herunterfahren der Intervention.
- Ein Frühwarnindikator ist eine aus elektromagnetischen Hirnaktivitätsdaten berechnete Größe, die sich vor einem epileptischen Anfall deutlich ändert. Für die vorliegende Erfindung werden Frühwarnindikatoren bevorzugt, deren Änderung mindestens einige Minuten vor dem Anfall erfolgt.
- Ein geeigneter Frühwarnindikator ist die Korrelation von Ähnlichkeitsindices eines vordefinierten Anteils von Sensoren, bei sinkenden Ähnlichkeitsindices. Der Ähnlichkeitsindex (engl.: Similarity index) ist aus [1] und einer Vielzahl vorangehender Veröffentlichungen, beispielsweise [21], bekannt. Die angegebene mittlere Frühwarnzeit liegt hier bei 325 Sekunden.
- In einer anderen vorteilhaften Ausgestaltung des Verfahrens ist der Frühwarnindikator die Mutual Information von Ähnlichkeitsindices eines vordefinierten Anteils von Sensoren, bei sinkenden Ähnlichkeitsindices. „Mutual Information“ ist bekannt als binärer Logarithmus von „Wahrscheinlichkeit des gemeinsamen Auftretens zweier Zufallsvariabler geteilt durch das Produkt ihrer Einzelwahrscheinlichkeiten“.

In einer anderen vorteilhaften Ausgestaltung des Verfahrens ist Frühwarnindikator die Mutual Information von Ähnlichkeitsindices eines vordefinierten Anteils von Sensoren,

bei sinkenden Ähnlichkeitsindices, verknüpft mit Aktivierungsindikatoren (z.B. für Aufwachen charakteristische Änderungen der Körpertemperatur, Muskelbewegungen, charakteristische EEG-Muster, und/oder andere). Hierdurch wird die Möglichkeit von Fehlalarmen durch für viele Sensoren simultane Änderungen des Wachheitszustands des Patienten minimiert, wobei je nach Zusatzindikator zusätzliche Anforderungen an die Vorrichtung entstehen (beispielsweise laufende EMG Messung).

Diese oben angegebenen Beispiele zur Berechnung von Frühwarnindikatoren erfordern keine Trainingsphasen, die epileptische Anfälle enthalten. Die Berechnung der Frühwarnindikatoren erfolgt anhand einer Phasenraumdarstellung des Normalzustandes des betreffenden Patienten.

Die oben angegebenen Frühwarnindikatoren sind robust gegenüber Rauschen und Artefakten. Für andere nicht robuste Frühwarnindikatoren müssen Filterungs- bzw. Artefaktbeseitigungsverfahren dazwischen geschaltet werden.

Ein Beispiel für Phasenraumeinbettung ist in den Figuren 6 mit 7 gegeben, wobei Figur 6 eine 8 Sekunden umfassende EEG-Zeitreihe eines einzigen Kanals zeigt, bei einer Abtastrate von 128 Messpunkten pro Sekunde (x-Achse Zeit, y-Achse Spannung zwischen Elektrode und Referenzelektrode in frei gewählten Einheiten), Figur 7 einen mit Messpunkt 128 beginnenden 32 Messpunkte umfassenden Ausschnitt aus der Zeitreihe aus Figur 6 in Phasenraumdarstellung (x-Achse Messwert zum Zeitpunkt t , y-Achse Messwert zum Zeitpunkt $t-20$). Das Verfahren der Einbettung in einen Phasenraum ist beispielsweise in [13] ausführlich beschrieben. Hierbei wird davon ausgegangen, dass das eindimensionale Signal (wie in Figur 6) Projektion eines höherdimensionalen Signals ist, welches wiederhergestellt werden soll. Dieses höherdimensionale Signal wird in Figur 7 zweidimensional dargestellt.

Als bevorzugte Ausführungsform eines Frühwarnsystems vor einem epileptischen Anfall lässt sich ein Detektions-Modul angeben mit

- 1) einer Einrichtung, um für jeden Messkanal die Ähnlichkeit der aktuellen Messreihe mit den Normalzustand repräsentierenden Messreihen zu errechnen. Die Erhebung des Normalzustandes jedes einzelnen Patienten erfolgt vor dem ei-

gentlichen Einsatz des Detektions-Moduls.

- 2) Einrichtung zum Abgeben eines lokalen Warnsignals für jeden Messkanal: falls die oben genannte Ähnlichkeit unter einen Schwellenwert sinkt.
- 3) Einrichtung zum Abgeben eines globalen Warnsignals, falls zeitnah mehrere Messkanäle zu lokalen Warnsignalen führen.

Um die Intervention zuverlässig zu gestalten, werden Anfallsmodelle verwendet. Als Anfallsmodelle können bspw. folgende Modelle verwendet werden:

- Oszillator-Anfallsmodell, Chaos-Anfallsmodell, Synergetikanfallsmodell, stochastisches Oszillator-Anfallsmodell, stochastisches Chaos-Anfallsmodell, stochastisches Synergetikanfallsmodell

Diese Anfallsmodelle beschreiben die aus elektromagnetischen Aktivitäten von Neuronen und/oder Neuronenpopulationen berechneten, für einen epileptischen Anfall relevanten Kenngrößen. Diese Kenngrößen sind z.B. Chaotizität der mittels einer EEG-Elektrode und ihrer Referenzelektrode gemessenen Potenzialdifferenzzeitreihe, ausgedrückt durch deren maximalen Lyapunov-Exponenten [12]. Typische weitere Kenngrößen sind kritische Verlangsamung, kritische Fluktuationen, Ähnlichkeit mit einem Normalzustand im (Meta-)Phasenraum, usw. Diese Kenngrößen werden durch konkrete numerische Parameter ausgedrückt. So kann bspw. die Chaotizität anstelle durch den Lyapunov-Exponenten alternativ durch Einbettungsdimension [13], Korrelationsdimension, Kullback-Leibler-Entropie, usw. dargestellt werden.

Ein Oszillator-Anfallsmodell basiert auf [3]. Hierbei sind die beschriebenen Neuronenpopulationen sogenannte neurale Limit-Cycle-Oszillatoren, d.h., dass sie parameterabhängig oszillieren oder ruhen können. Die Wechselwirkung neuraler Oszillatoren untereinander wird mit einer Wechselwirkungsgleichung beschrieben. Die Anfallsentstehung setzt diese Wechselwirkung voraus. Die Anfallsverhinderung basiert auf Entkopplung der neuralen Oszillatoren.

"Neuraler Oszillator" wird im folgenden synonym zu "Limit-Cycle-Oszillator" verwendet. Hiervon ist der Spezialfall der Phasenoszillatoren (siehe beispielsweise [22]) zu unterscheiden, bei denen Amplitude und Phase entkoppeln, und lediglich die Phase eines Oszillators betrachtet wird. Im Phasenraum stellt sich der Limit Cycle als belie-

- bige geschlossene Kurve, der Phasenoszillator als Kreisbahn dar. Ein entsprechendes Anfallsmodell geht vom gegenüber anderen Clustern vermehrten Auftreten von 1-Clustern aus. Dieser Spezialfall und damit verbundene Interventionsverfahren (Resetting plus Entrainment, s. beispielsweise [22]) führen im Fall allgemeiner Limit-Cycle-Oszillatoren nicht zum Erfolg, wobei nicht einmal ein harter Reset mit hoher Amplitude, der häufig wiederholt wird (ohnehin problematisch unter den rTMS - Gesundheitslimits) zur Anfallsverhinderung führt. Allgemeine Interventionen für Limit-Cycle-Oszillatoren hingegen funktionieren auch für Phasenoszillatoren.
- 5 Eine geeignete Wechselwirkung für das Oszillator-Anfallsmodell ist die spezifische schwache Kopplung zwischen neuronalen Oszillatoren. Anfälle gehen einher mit Erhöhung der Anzahl oszillierender neuronaler Oszillatoren nebst erhöhter Mutual Information zwischen Oszillationsfrequenzen dieser schwach gekoppelten neuronalen Oszillatoren. Ein neuraler Oszillator ist ein lokalisiertes Neuronenensemble, das zu oszillierendem und nichtoszillierendem Verhalten fähig ist. Die Dynamik jedes neuronalen Oszillators unter Wechselwirkung mit anderen neuronalen Oszillatoren ist durch
- 10
- 15

$$\dot{z}_i = g_i(z_i) + \varepsilon \sum_{j=1}^n h_{ij} * z_j$$

$$\varepsilon \ll 1$$

- 20 gegeben. Hierbei ist für jedes i zwischen 1 und n z_i neuraler Oszillator. g_i ist gegeben durch die aus [3] bekannten Wilson-Cowan Gleichungen für den i -ten neuronalen Oszillator, h_{ij} sei die Stärke der Verbindung von z_j nach z_i . Die Kopplungsstärke Epsilon ergibt sich empirisch zwischen 0,04 und 0,08. Wenn man Kopplungsstärke und Verbindungsstärken als gegenüber der Zeitskala eines Anfalls langsam veränderlich annimmt, verbleibt neben möglichst globaler Störung durch starke extern generierte Zusatzterme, mit möglichem Übergang einer Oszillation in Nichtoszillation primär eine Intervention über die Funktion g_i . Es ist aus der Theorie neuronaler Oszillatoren bekannt, dass diese nur im Falle von Oszillationen, und zwar nur bei kommensurablen Oszillationsfrequenzen in Wechselwirkung treten.
- 25

30

Eine vorteilhafte Ausgestaltung einer mit dem „Anfallsmodell mit spezifischer schwacher Kopplung zwischen neuronalen Oszillatoren“ kompatiblen Anweisung zur Präventi-

on epileptischer Anfälle ist:

Man zwingt erstens benachbarte und zweitens auf vor der Intervention mit gleichen und/oder kommensurablen Frequenzen oszillierende neurale Oszillatoren auf inkommensurable Frequenzen, die in deren ursprünglichen Frequenzen enthalten sind oder auf nahegelegene inkommensurable Frequenzen (Beispiel: benachbarte Oszillatoren weisen die Frequenzen 3 Hertz und 15 Hertz auf, daher den zweiten Oszillator auf die Frequenz 5 Hertz zwingen. Weiteres Beispiel: beide weisen die Frequenz 8 Hertz auf, daher einen davon auf 7 Hertz zwingen). Die Schwingungen werden mittels Magnetfeldern dieser Frequenzen bei hoher Amplitude erzwungen. Da auf gleichen und/oder kommensurablen Frequenzen oszillierende neurale Oszillatoren sowie Nachbarschaft auf das mögliche Bestehen physiologischer Verbindungen hinweisen, wird durch die erzwungene Inkommensurabilität, d.h. Änderung der g_i , die mögliche, und erst recht faktische Wechselwirkung zwischen den jeweiligen z_i unterbrochen, die Mutual Information minimiert, mithin die Anfallsentstehung verhindert. Die Verfahrenskomplexität lässt die fortlaufende real-time Berechnung aller benötigten Größen zu.

Ob das Inkommensurabel-Machen von benachbarten Oszillatoren gelingt, hängt allerdings von deren Verschiedenheit sowie Minimalität ihrer gegenseitigen Kopplung ab. Im Extremfall lassen sich benachbarte, nahezu identische, stark gekoppelte Oszillatoren im Einflussbereich eines Transmitters durch diesen nicht auf verschiedene inkommensurable Frequenzen zwingen. Hier genügt es aber, Gruppen von Oszillatoren im Einflussbereich verschiedener Transmitter auf inkommensurable Frequenzen zu bewegen, um den Anfall zu verhindern. Dieses hat auch die Verhinderung der Entstehung von 1-Clustern im Einflussbereich mehrerer Transmitter sowie die Verhinderung der Entstehung von „travelling waves“ zur Folge.

Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung einer mit dem „Anfallsmodell mit spezifischer schwacher Kopplung zwischen neuronalen Oszillatoren“ kompatiblen Anweisung zur Prävention epileptischer Anfälle ist: Man rege in Schritt 1 zunächst die neuronalen Oszillatoren zu chaotischem Verhalten [14] an (zum Beispiel durch zeitverzögerte Rückkopplung mit systematischem Fehler), und stabilisiere anschließend in Schritt 2 je nach Einflussbereich des jeweiligen Transmitters die neuronalen Oszillatoren auf den

ersten Orbits mit inkommensurablen Frequenzen, die diese erreichen, mit herkömmlichen Verfahren. Wie aus [4] bekannt, hat sich Schritt 2 dieses Verfahrens bereits in Zellpräparaten als ausreichend für das Unterbinden von Anfallsausbreitung erwiesen. Der dort verwendete Algorithmus („OGY-Verfahren“) ist jedoch auf Grund seiner Anforderungen an Rechengeschwindigkeit und Speicherkapazität für den in vivo real-time Fall ungeeignet.

10 In dem stochastischen Oszillator-Anfallsmodell werden gegenüber dem oben genannten Anfallsmodell bestimmte Parameter als zufallsbedingt veränderlich angenommen. Die vorgeschlagenen Verfahren können ebenfalls angewandt werden (z.B. [15]).

15 In dem Chaos-Anfallsmodell wird davon ausgegangen, dass normale Hirnaktivität, wie sie von jedem Sensor aufgefangen wird ein Mindestmaß an Chaotizität aufweist. Die Anfälle gehen mit einem für alle Sensoren simultanen Absinken dieser Chaotizität einher. Anfallsverhinderung erfolgt über Aufrechterhaltung eines bestimmten Ausmaßes von Chaos ([4] und [16]).

20 In dem stochastischen Chaos-Anfallsmodell ergänzen hochdimensionale Einflüsse die niedrigdimensionale deterministische Veränderung der elektromagnetischen Größen. Die Anfalls-Verhinderungsstrategien entsprechen denen des Chaos-Anfallsmodells.

25 In dem Synergetikanfallsmodell wird davon ausgegangen, dass Hirnaktivität durch eine kleine Anzahl Freiheitsgrade, sogenannte Ordnungsparameter, beschrieben werden kann [17]. Es gilt zirkuläre Kausalität: Die Ordnungsparameter werden hervorgerufen und bestimmt durch die Kooperation von Neuronen, gleichzeitig aber bestimmen die Ordnungsparameter das makroskopische Systemverhalten. Ein epileptischer Anfall entspricht einem Phasenübergang. Dieser geht einher mit kritischer Verlangsamung und kritischen Fluktuationen. Anfallsverhinderung erfolgt über Verhinderung des Phasenübergangs (z.B. durch Kontrolle von Bifurkationspunkten gemäß [18]).

30

In dem stochastischen Synergetikanfallsmodell werden mit dem sogenannten Langevin-Ansatz stochastische Kräfte in phänomenologischer Weise in das Synergetikmodell eingeführt. Zur Anfallsverhinderung gibt es ergänzend zu dem oben genannten Verfahren die Möglichkeit der stochastischen Resonanz [20], und ihr Gegenteil, Noise-Drowning: Es ist bekannt, dass beispielsweise abhängig von einer Rausch-Amplitude (beispielsweise für Gaussian White Noise) in Systemen mit stochastischen Komponenten Signale erzeugt ("Coherence Resonance"), bzw. die Signal-to-Noise-Ratio (SNR) verstärkt ("Stochastic Resonance") oder abgeschwächt werden (letzteres soll hier als "Noise Drowning" bezeichnet werden). Der typische Verlauf der SNR ist in Figur 8 gezeigt (x-Achse Noise-Amplitude, y Achse SNR).

Anhand dieser Modelle wird eine Interventionsanweisung berechnet, die das zu erzeugende Magnetfeld beschreibt. Diese Beschreibung erfolgt z.B. durch Ort, Stärke, Richtung, Frequenzmuster, und/oder andere Parameter des magnetischen Feldes (B-Feldes). Mit diesem Magnetfeld werden in geeigneter Weise die elektromagnetischen Aktivitäten von Neuronen und/oder Neuronenpopulationen verändert und somit ein bevorstehender epileptischer Anfall verhindert.

Die Verwendung eines oder mehrerer Anfallsmodelle bewirkt eine zuverlässige Verhinderung epileptischer Anfälle. Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass mit diesen Modellen die zu epileptischen Anfällen führenden Vorgänge unter Nennung geeigneter Kontrollparameter quantifizierbar gemacht werden, so dass eine zuverlässige Prävention möglich ist.

Die bevorzugte Ausführungsform der Erfindung umfasst ein Interventionsmodul, das in einer Vielzahl von Modellen geeignet ist, den Anfall zu verhindern, beispielsweise sind bei hoher Transmitterdichte die Transmitter in drei Klassen einzuteilen,

- Klasse 1 zum Chaotisieren,
- Klasse 2 zum inkomensurablen Stabilisieren,
- Klasse 3 zum Noise-Drowning,

solcherart, dass in jeder Nachbarschaft jedes Transmitters einer Klasse Transmitter der anderen Klassen zu finden sind.

Unter anderem werden durch Klasse 1 Chaos-Anfallsmodelle befriedigt, durch Klasse 2 Oszillator-Anfallsmodelle, durch Klasse 3 Modelle mit stochastischen Komponenten. Die Befriedigung synergetischer Modelle ergibt sich hier automatisch durch Entwerten der Master-Moden (durch Frequenzverschiebungen) bei gleichzeitigem Verhindern des Aufsteigens von Slave-Moden zu Master-Moden (durch Noise-Drowning). Die Befriedigung von Phasenoszillator-Anfallmodellen ergibt sich ebenfalls automatisch, da 1-Cluster-Zustände verhindert werden (Inkommensurabilität verhindert Phase-Locking, Noise-Drowning verhindert höhere Moden). Die Befriedigung von Chaos-Anfallmodellen ergibt sich ebenfalls automatisch wegen Klasse 1 und Klasse 3 (Rauschen = hochdimensionales Chaos).

Bei den oben beschriebenen Verfahren kann entweder während oder unmittelbar nach einer Intervention die Hirnaktivität gemessen werden, wodurch eine geschlossene Regelschleife erhalten wird, da aus der gemessenen Hirnaktivität wiederum der Frühwarnindikator und ggfs. eine weitere Interventionsanweisung berechnet wird.

Eine vorteilhafte Ausgestaltung des Zurückfahrens der Intervention ist das gleitende simultane Zurückfahren aller erzeugten Magnetfelder.

Eine vorteilhafte Ausgestaltung des Zurückfahrens der Intervention ist die gleitende Ausdünnung der Magnetfelder erzeugenden Transmitter (Ausdünnung als räumlich gleichmäßig verteiltes Zurückfahren und/oder Abschalten eines Prozentsatzes aller Transmitter).

Eine vorteilhafte Ausgestaltung des Zurückfahrens der Intervention ist das räumlich lokalisierte Zurückfahren und/oder Abschalten mehrerer Transmitter bei allmählicher Ausdehnung des Bereiches, in dem zurückgefahren und/oder abgeschaltet wird.

Es ist nicht notwendig, die Interventionen mit den in TMS üblichen hohen Feldstärken von 1-2 Tesla pro Spule zu betreiben. „Laufend“ ist als „fortlaufend“ oder als „in geeigneten Zeitabständen“ definiert. Die Überwachung der Einhaltung elektromagnetischer Belastungsgrenzwerte erfolgt laufend automatisch.

Die Verwendung der Erfindung zielt nicht auf eine Heilung von Epilepsie ab, sondern ermöglicht während der Verwendungsdauer Anfallsfreiheit, ohne dass medizinisches Personal oder der Einsatz von Pharmaka notwendig sind. Dieses hat nicht nur die

5 Minimierung von Krankheitsfolgen und Behandlungsnebenwirkungen, sondern auch eine deutliche Reduktion der laufenden Kosten zur Folge. Des weiteren ist ein ambulanter Einsatz der Erfindung möglich, womit sich neben einer weiteren Kostensenkung die Bewegungsfreiheit der Patienten in erheblichem Umfang verbessert.

- 10 Mit dem oben beschriebenen Verfahren werden epileptische Anfälle verhindert. Darüber hinaus können mit einem ähnlichen, aber allgemeineren, proaktiven Verfahren anstelle der reaktiven Verhinderung epileptischer Anfälle auf der Basis von Anfallsmodellen andere Verhaltensziele, vorzugsweise für gesunde Personen, auf der Basis entsprechender Verhaltensmodelle sowie allgemeiner Hirnaktivitätsmodelle erreicht
- 15 werden. Das allgemeine Verfahren umfasst die interaktive Ermittlung der Nichtobservablen der verwendeten Modelle für die betreffende Person, darauf, und auf den Modellen basierend die Errechnung einer a priori unbekannten Interventionsanweisung, sowie die selektive Umsetzung der Anweisung bei gleichzeitiger Verhinderung unerwünschter Ausbreitungseffekte. Ziel dieser Abwandlung ist es, auf Wunsch einer Per-
- 20 son deren Verhalten zuverlässig zu stabilisieren oder zu verändern und/oder diese Veränderung zu stabilisieren. Dieses Verfahren kann mit einer der oben beschriebenen Vorrichtung ähnlichen Vorrichtung ausgeführt werden.

Literatur:

- [1] "Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings", Le Van Quyen M & Martinerie J & Navarro V & Boon P & D'Havé M & Adam C & Renault B & Varela F & Baulac M, The Lancet 2001 Jan 20; 357: 183-8
5
- [2] WO 98/18384 A1
- [3] "Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons", Wilson HR & Cowan JD, Biophysical Journal 1972; 12: 1-22
10
- [4] "Controlling chaos in the brain", Schiff SJ & Jerger K & Duong DH & Chang T & Spano ML & Ditto WL, Nature 1994 Aug 25; 370: 615-620
- [5] „Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy“, Dhuna A & Gates J & Pascual-Leone A, Neurology 1991 July; 41: 1067-1071
15
- [6] "Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation", Classen J & Witte OW & Schlaug G & Seitz RJ & Holthausen A & Benecke R, Electroencephalography and clinical Neurophysiology 1995; 94: 19-25
20
- [7] "Epilepsy: multistability in a dynamic disease", Milton JG, in "Self-organized biological dynamics and nonlinear control", ed. Walleczek J, Cambridge University Press 2000
25
- [8] "Electric field suppression of epileptiform activity in hippocampal slices", Gluckman BJ & Neel EJ & Netoff TI & Ditto WL & Spano ML & Schiff SJ, Journal of Neurophysiology 1996 Dec; 76(6): 4202-4205
30
- [9] "Coupled intra- and extracellular Ca^{2+} dynamics in recurrent seizure-like events", Szilágyi N & Kovács R & Kardos J, European Journal of Neuroscience 2000; 12: 3893-3899

- [10] "Deliberate Seizure Induction With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Nonhuman Primates", Lisanby SH & Luber B & Sackeim HA & Finck AD & Schroeder C, Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 199-200
- 5 [11] WO 01/21067
- [12] „How to Extract Lyapunov Exponents from Short and Noisy Time Series“, Banbrook M & Ushaw G & McLaughlin S, IEEE Transactions on Signal Processing 1997; 45: 1378-1382
- 10 [13] „Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction“, Kennel MB & Brown R & Abarbanel HDI, Physical Review A 1992, 45(6): 3403-3411
- 15 [14] „Chaotification via arbitrary small feedback controls: theory, method, and applications“, Wang XF & Chen G; International Journal of Bifurcation and Chaos 2000; 10(3): 549-570
- 20 [15] „Controlling Nonchaotic Neuronal Noise Using Chaos Control Techniques“, Christini DJ & Collins JJ, Physical Review Letters 1995 Oct 2; 75(14): 2782-2785
- [16] „Anticontrol of chaos in continuous-time systems via time-delay feedback“, Wang XF & Chen G & Yu X; Chaos 2000 Dec; 10(4): 771-779
- 25 [17] "A derivation of macroscopic field theory of the brain from quasi-microscopic neural dynamics", Jirsa VK & Haken H, Physica D 1999, 99: 503-526
- 30 [18] „Controlling Bifurcation Dynamics via Chaotification“, Wang XF & Chen G ; proposed paper for CDC 2001

[19] „Impact of noise on a field theoretical model of the human brain“, Frank TD, Daffertshofer A, Beek PJ & Haken H, Physica D 1999, 127: 233-249

5 [20] „Functional Stochastic Resonance in the Human Brain: Noise Induced Sensitization of the Human Baroreflex System“, Hidaka I & Nozaki D & Yamamoto Y, Physical Review Letters 2000 Oct 23; 85(17): 3740-3743

10 [21] "Anticipating epileptic seizures in real time by a non-linear analysis of similarity between EEG recordings", Le Van Quyen M & Martinerie J & Baulac M & Varela F, Neuroreport 10 (1999): 2149-2155

[22] "Effective desynchronisation with a stimulation technique based on soft phase resetting", Tass P, Europhysics Letters 57(2), 2002: 164-170

5

Patentansprüche

1. Verfahren zur nichtinvasiven gesteuerten bzw. geregelten elektromagnetischen
10 Prävention epileptischer Anfälle in vivo, umfassend folgende Schritte:
- automatisches extrakranielles elektromagnetisches Messen von Hirnaktivität,
 - automatisches Berechnen eines Frühwarnindikators für epileptische Anfälle,
 - 15 - automatisches Berechnen einer Interventionsanweisung zur Anfallsprävention bei Ansprechen des Frühwarnindikators anhand eines Anfallsmodells und der gemessenen Hirnaktivität, und
 - automatisches Umsetzen der Interventionsanweisung über gesteuerte bzw. geregelte extrakranielle Magnetfelderzeugung.
- 20
2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass als Anfallsmodell die aus elektromagnetischen Aktivitäten von Neuronen und/oder Neuronenpopulationen für epileptische Anfälle relevanten Kenngrößen verwendet werden.
- 25
3. Verfahren nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass ein Anfallsmodell aus der Gruppe Oszillator-Anfallsmodell, stochastisches Oszillator-Anfallsmodell, Chaos-Anfallsmodell, stochastisches Chaos-Anfallsmodell, Synergetikanfallsmodell, stochastisches Synergetikanfallsmodell verwendet wird.
- 30
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3,

dadurch gekennzeichnet,

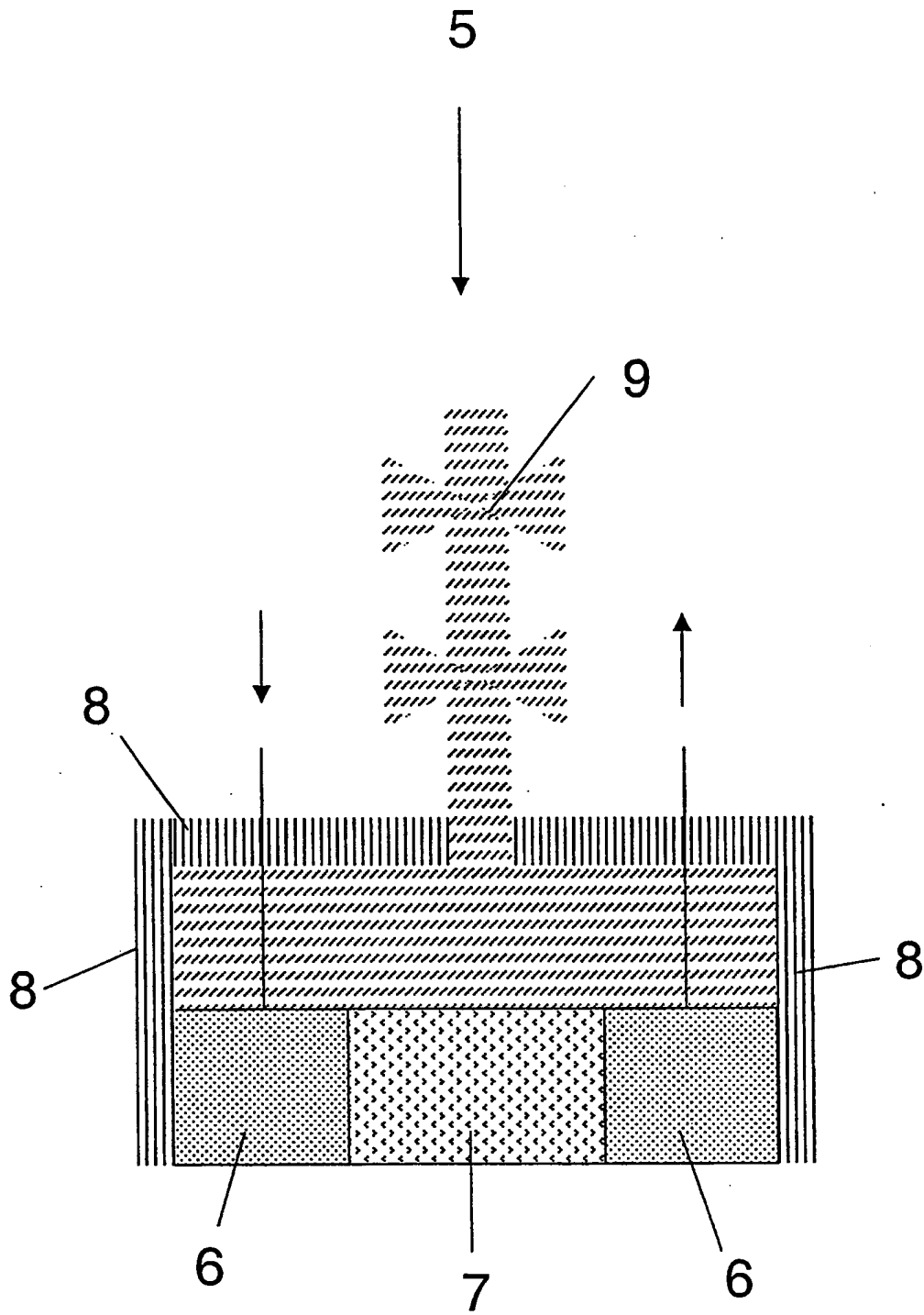
dass das Messen von Hirnaktivität und Berechnen des Frühwarnindikators laufend erfolgt.

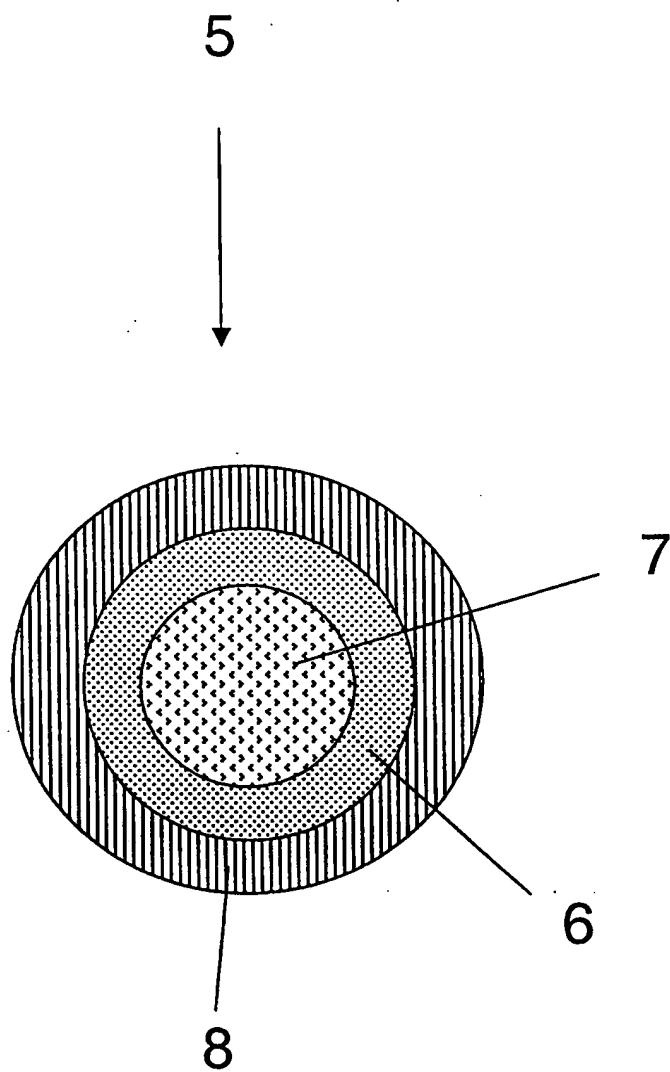
- 5 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
dass eine Interventionsanweisung durch extrakraniale Erzeugung magnetischer Felder umgesetzt wird.
- 10 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet,
dass entweder während oder unmittelbar nach einer Intervention die Hirnaktivität gemessen wird.
- 15 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
gekennzeichnet durch
gesteuertes bzw. geregeltes automatisches Herunterfahren der Intervention bei Rückkehr des Frühwarnindikators in seinen Normalbereich und/oder Überschreiten einer Zeitschranke.
- 20 8. Vorrichtung zur automatischen nichtinvasiven gesteuerten bzw. geregelten elektromagnetischen Prävention epileptischer Anfälle in vivo, insbesondere zum Ausführen eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 7, umfassend:
- 25 - eine Messeinrichtung mit zumindest einem Sensor zum Messen von elektromagnetischer Hirnaktivität,
- eine Einrichtung zum Ermitteln eines Frühwarnindikators zum frühzeitigen Erkennen epileptischer Anfälle,
- eine Einrichtung zum Berechnen einer Interventionsanweisung anhand eines Anfallsmodells und der gemessenen Hirnaktivität, und
- 30 - eine Einrichtung zum Umsetzen der Interventionsanweisung mit zumindest einem Transmitter zum Erzeugen eines magnetischen Feldes.

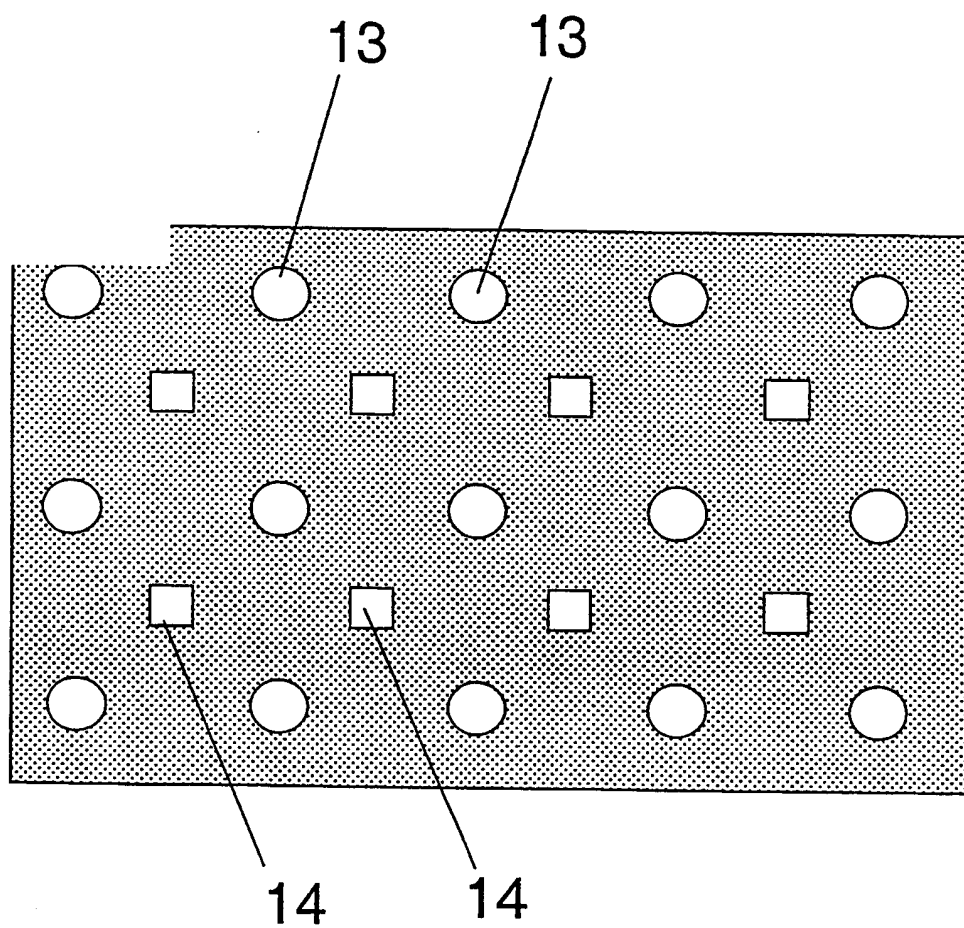
9. Vorrichtung gemäß Anspruch 8,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Messeinrichtung mehrere extrakraniale Sensoren aufweist, die ein
Sensorgitter bilden.
- 5 10. Vorrichtung gemäß Anspruch 8 oder 9,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Sensoren in einer EEG-Kappe angeordnet sind.
- 10 11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 10,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Einrichtung zum Umsetzen der Interventionsanweisung mehrere
Transmitter aufweist, die ein Transmittergitter bilden.
- 15 12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 11,
dadurch gekennzeichnet,
dass eine Rechneinheit vorgesehen ist, in der ein Softwaremodul zur Implementierung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 7 gespeichert ist.
- 20 13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 12,
dadurch gekennzeichnet,
dass für einen jeden Sensor und einen jeden Transmitter eine elektrische
und/oder magnetische Abschirmung vorgesehen ist.
- 25 14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 13,
dadurch gekennzeichnet,
dass eine Fixiereinrichtung der Messeinrichtung bezüglich des Kraniaums des
jeweiligen Patienten vorgesehen ist, sodass bei mehrfachem Auf- und Abset-
zen des Sensorgitters die Sensoren ihre jeweilige relative Position wieder ein-
nehmen.
- 30 15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 14,
dadurch gekennzeichnet,

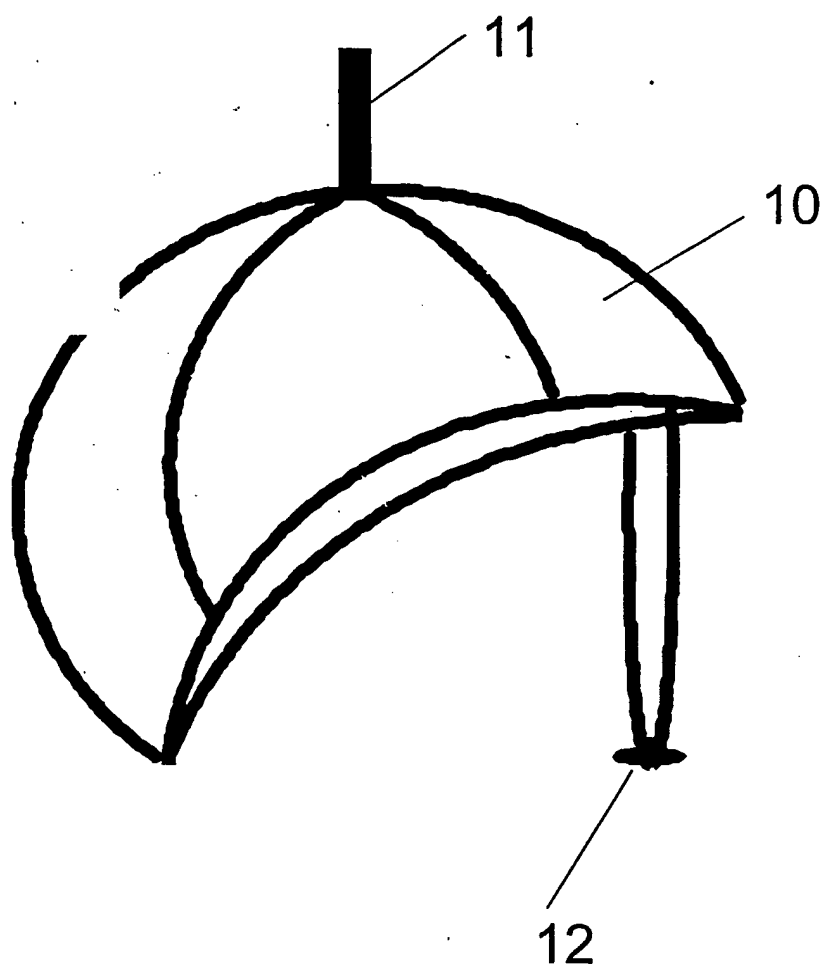
dass die Messeinrichtung mechanisch von der übrigen Vorrichtung entkoppelbar ausgebildet ist, sodass die Messeinrichtung von einem Patienten mitgeführt werden kann.

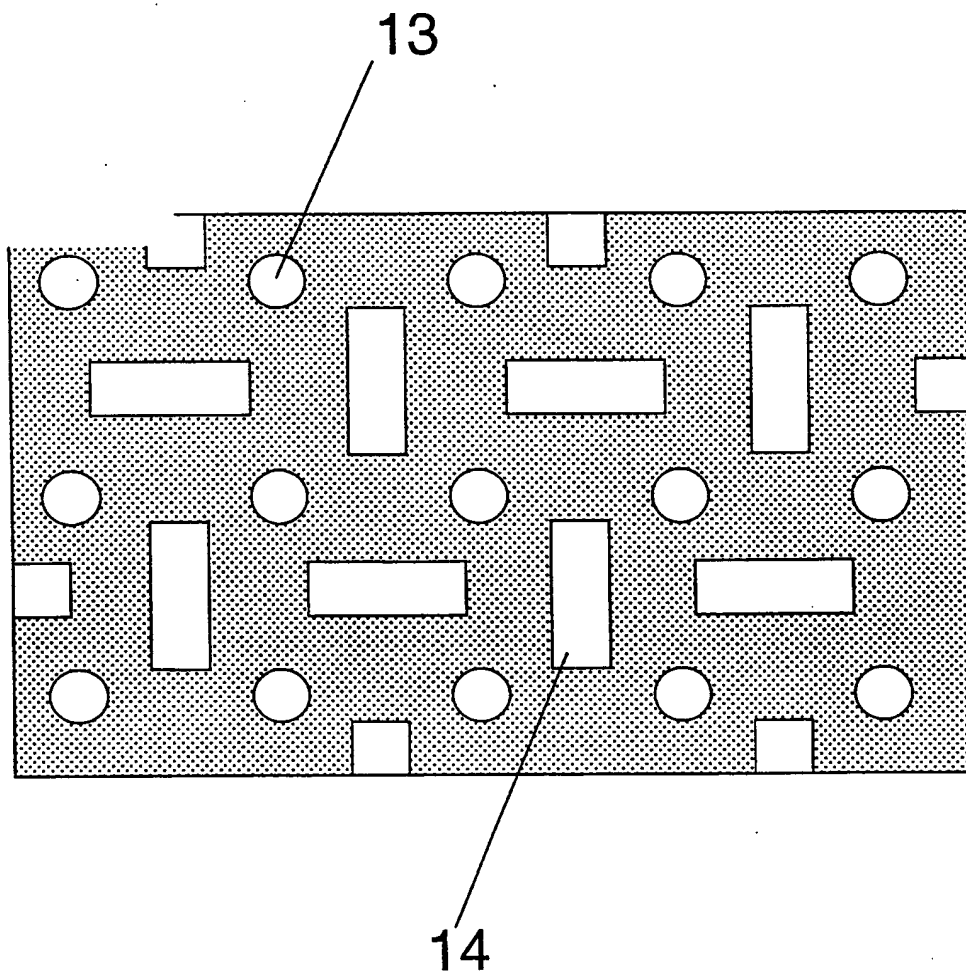
- 5 16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 15,
dadurch gekennzeichnet,
dass eine Fixiereinrichtung für die Einrichtung zum Umsetzen der Interventionsanweisung bezüglich des Kraniaums des Patienten vorgesehen ist.
- 10 17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 16,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Sensoren und Transmitter auf einer Innenseite die Kranialform des jeweiligen Patienten nachbildenden Helmes angeordnet sind.
- 15 18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 und 11 bis 17,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Transmittergitter und das Sensorgitter derart verschränkt sind, dass jedem Transmitter Sensoren und jedem Sensor Transmitter benachbart sind.
- 20 19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 18,
dadurch gekennzeichnet,
dass im Transmittergitter Halterungen zum Aufnehmen zusätzlicher Transmitter vorgesehen sind, sodass die Transmitterdichte eines Transmittergitters lokal veränderbar ist und/oder sodass die Neigungswinkel einzelner Transmitter
25 zum Kanium des Patienten veränderbar sind.

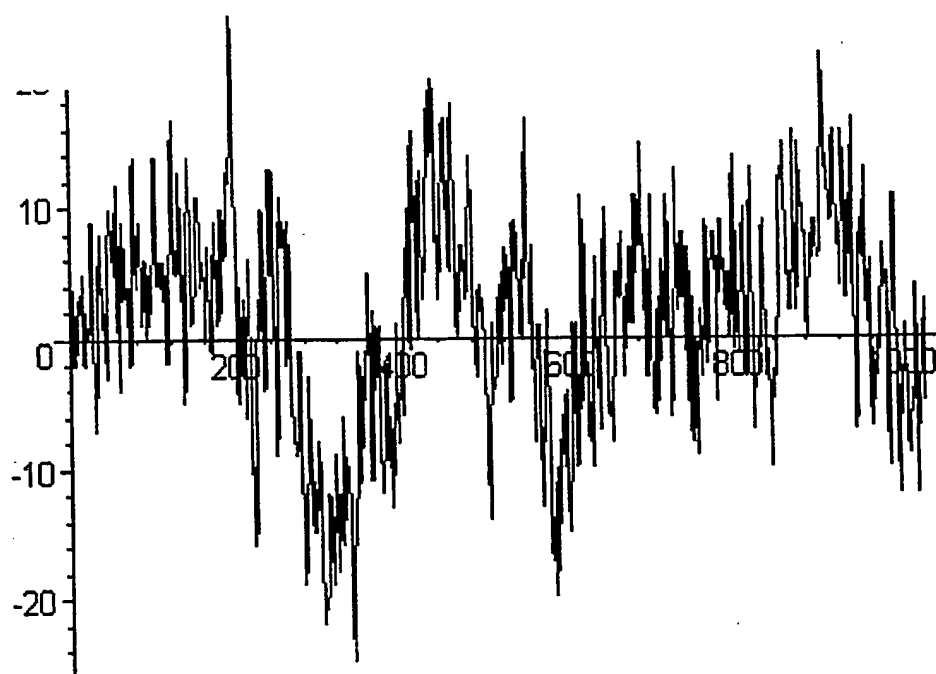
**Fig. 1**

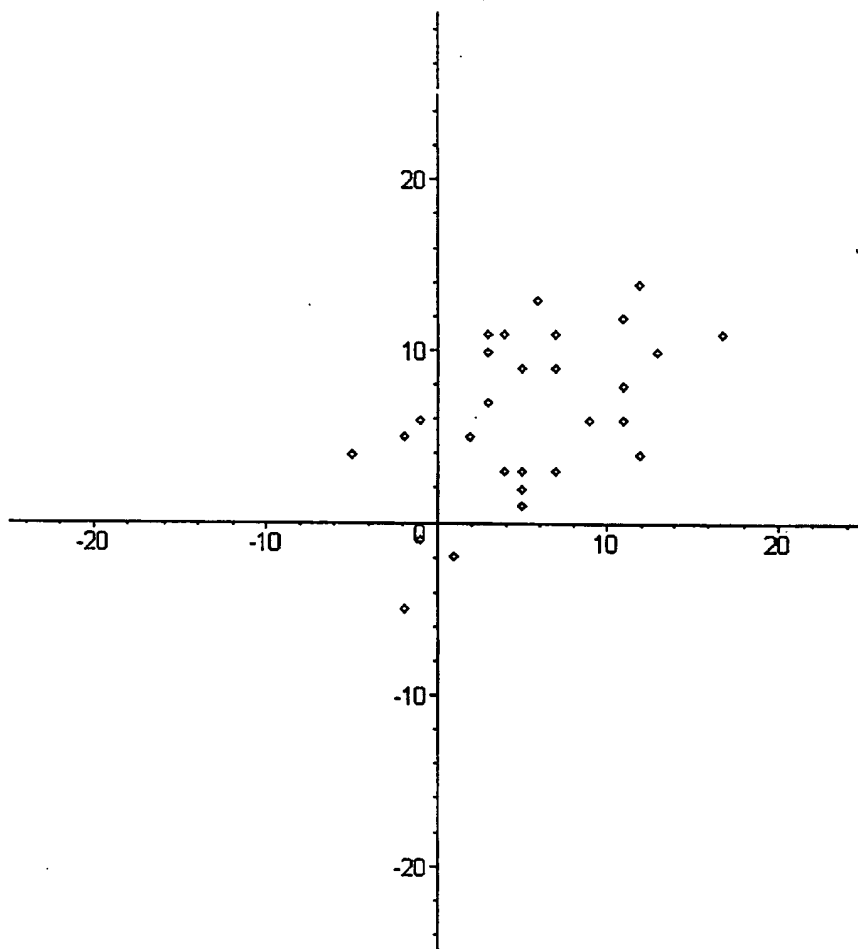
**Fig. 2**

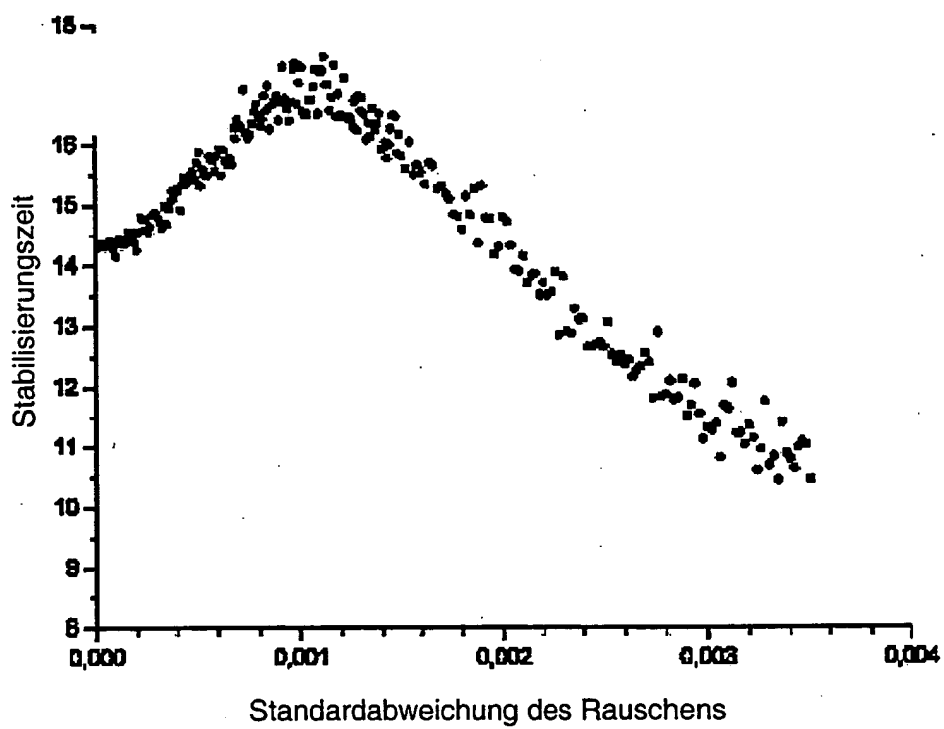
**Fig. 3**

**Fig. 4**

**Fig. 5**

**Fig. 6**

**Fig. 7**

**Fig. 8**

ERSATZBLATT (REGEL 26)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/03543

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61N1/36 G06F17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G06F A61N A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 10455 A (VACHTSEVANOS GEORGE ;ECHAUZ JAVIER (US); ESTELLER ROSANA (US); LIT) 2 March 2000 (2000-03-02)	8-10,12, 14,15
A	page 2, line 17 -page 3, line 26 page 8, line 5 -page 16, line 23	11,17
Y	US 6 117 066 A (ABRAMS RICHARD STEPHEN ET AL) 12 September 2000 (2000-09-12) column 1, line 38 -column 3, line 56	8,9,12, 15
Y	US 6 266 556 B1 (IVES JOHN R ET AL) 24 July 2001 (2001-07-24) column 1, line 25 - line 52	10,14
A		8,9,12, 15
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 July 2003

Date of mailing of the international search report

04/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lickel, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No

PCT/EP 03/03543

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 87153 A (MOURINO JOSEP ;MILLAN JOSE DEL R (IT); TOPANI FABIO (IT); EUROP EC) 22 November 2001 (2001-11-22) page 3, line 5 - line 14; claim 1 ---	9,10,12, 14,15
A	US 5 730 146 A (LEBARS PIERRE ET AL) 24 March 1998 (1998-03-24) column 3, line 12 - line 43 ---	9,14,17
A	US 5 691 324 A (SANDYK REUVEN) 25 November 1997 (1997-11-25) claims 20,21 ---	11,17
A	US 6 161 045 A (FISCHELL ROBERT E ET AL) 12 December 2000 (2000-12-12) the whole document -----	8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/03543

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03543

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0010455	A	02-03-2000	AU 5900299 A 14-03-2000 EP 1107693 A1 20-06-2001 WO 0010455 A1 02-03-2000
US 6117066	A	12-09-2000	US 5813970 A 29-09-1998 US 5769778 A 23-06-1998
US 6266556	B1	24-07-2001	AU 3651299 A 16-11-1999 WO 9955421 A2 04-11-1999 US 2002007128 A1 17-01-2002
WO 0187153	A	22-11-2001	LU 90582 A1 19-11-2001 AU 7402901 A 26-11-2001 CA 2408520 A1 22-11-2001 WO 0187153 A1 22-11-2001 EP 1284646 A1 26-02-2003 NO 20025262 A 01-11-2002
US 5730146	A	24-03-1998	NONE
US 5691324	A	25-11-1997	US 5470846 A 28-11-1995 WO 9913884 A1 25-03-1999 US 5885976 A 23-03-1999 US 5691325 A 25-11-1997 AU 4486797 A 05-04-1999
US 6161045	A	12-12-2000	NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Patentzeichen

PCT/EP 03/03543

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61N1/36 G06F17/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G06F A61N A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 00 10455 A (VACHTSEVANOS GEORGE ;ECHAUX JAVIER (US); ESTELLER ROSANA (US); LIT) 2. März 2000 (2000-03-02)	8-10,12, 14,15
A	Seite 2, Zeile 17 -Seite 3, Zeile 26 Seite 8, Zeile 5 -Seite 16, Zeile 23 ---	11,17
Y	US 6 117 066 A (ABRAMS RICHARD STEPHEN ET AL) 12. September 2000 (2000-09-12) Spalte 1, Zeile 38 -Spalte 3, Zeile 56 ---	8,9,12, 15
Y	US 6 266 556 B1 (IVES JOHN R ET AL) 24. Juli 2001 (2001-07-24)	10,14
A	Spalte 1, Zeile 25 - Zeile 52 ---	8,9,12, 15

	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Juli 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/08/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lickel, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Patenzusammenhang

PCT/EP 03/03543

C (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01 87153 A (MOURINO JOSEP ; MILLAN JOSE DEL R (IT); TOPANI FABIO (IT); EUROP EC) 22. November 2001 (2001-11-22) Seite 3, Zeile 5 - Zeile 14; Anspruch 1 -----	9, 10, 12, 14, 15
A	US 5 730 146 A (LEBARS PIERRE ET AL) 24. März 1998 (1998-03-24) Spalte 3, Zeile 12 - Zeile 43 -----	9, 14, 17
A	US 5 691 324 A (SANDYK REUVEN) 25. November 1997 (1997-11-25) Ansprüche 20, 21 -----	11, 17
A	US 6 161 045 A (FISCHELL ROBERT E ET AL) 12. Dezember 2000 (2000-12-12) das ganze Dokument -----	8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/03543

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1-7
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die derselben Patentfamilie gehören

Internationale Zeichen

PCT/EP 03/03543

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0010455 A	02-03-2000	AU 5900299 A EP 1107693 A1 WO 0010455 A1	14-03-2000 20-06-2001 02-03-2000
US 6117066 A	12-09-2000	US 5813970 A US 5769778 A	29-09-1998 23-06-1998
US 6266556 B1	24-07-2001	AU 3651299 A WO 9955421 A2 US 2002007128 A1	16-11-1999 04-11-1999 17-01-2002
WO 0187153 A	22-11-2001	LU 90582 A1 AU 7402901 A CA 2408520 A1 WO 0187153 A1 EP 1284646 A1 NO 20025262 A	19-11-2001 26-11-2001 22-11-2001 22-11-2001 26-02-2003 01-11-2002
US 5730146 A	24-03-1998	KEINE	
US 5691324 A	25-11-1997	US 5470846 A WO 9913884 A1 US 5885976 A US 5691325 A AU 4486797 A	28-11-1995 25-03-1999 23-03-1999 25-11-1997 05-04-1999
US 6161045 A	12-12-2000	KEINE	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)